

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-514746

(P2001-514746A)

(43) 公表日 平成13年9月11日 (2001.9.11)

(51) Int.Cl.

G 0 1 N 27/447

識別記号

F I

G 0 1 N 27/26

テマコード* (参考)

3 3 1 G

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平10-538913
(86) (22) 出願日 平成10年3月6日 (1998.3.6)
(85) 翻訳文提出日 平成11年9月7日 (1999.9.7)
(86) 国際出願番号 PCT/US 98/04573
(87) 国際公開番号 WO 98/39645
(87) 国際公開日 平成10年9月11日 (1998.9.11)
(31) 優先権主張番号 08/814, 755
(32) 優先日 平成9年3月7日 (1997.3.7)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), J P

(71) 出願人 ベックマン コールター インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 92834-3100 カリフォルニア州 フラトン ハーバー プルバード 4300 エヌ
(72) 発明者 オー、チャン エス
アメリカ合衆国 91709 カリフォルニア州 チノ ヒルズ エスクワイライム ドライヴ 15962
(74) 代理人 弁理士 松永 宣行

(54) 【発明の名称】 新規キャピラリー

(57) 【要約】

対向させ、間隔をあけた、ガラス等のシリカ質材料シートを有し、前記シートの各々の向かい合った対向面は親水性部分と疎水性部分とを有し、この部分が、疎水性部分によって制限された、マイクロ流体親水性流体経路を形成する親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、マイクロ流体装置。好ましい装置はキャピラリー電気泳動に有用である。

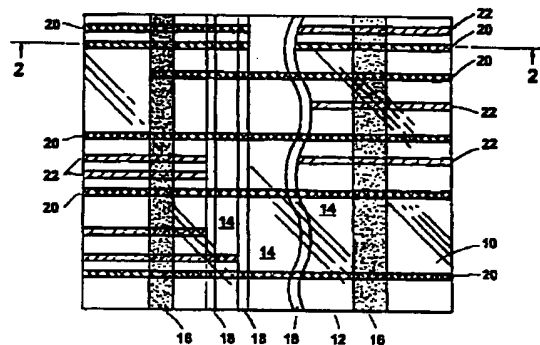


FIG. 1

【特許請求の範囲】

1. 対向させ、間隔をあけた、水和酸化物材料シートを有し、前記シートの各々の向かい合った対向面は親水性部分と疎水性部分とを有し、この部分が、疎水性部分によって制限された、少なくとも1つのマイクロ流体親水性流体経路を形成する親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、マイクロ流体装置。

2. 対向させ、間隔をあけた、シリカ質材料シートを有し、前記シートの各々の向かい合った対向面は親水性部分と疎水性部分とを有し、この部分が、疎水性部分によって制限された、少なくとも1つの電気泳動親水性流体経路を形成する親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、マイクロ流体キャピラリー電気泳動装置。

3. 前記流体経路が、断面において概ね正方形または長方形である、請求項1に記載のマイクロ流体装置。

4. 前記間隔をあけたシート間に流体経路と連通して電極およびその他のプローブを形成する、請求項1に記載のマイクロ流体装置。

5. 前記電極およびその他のプローブが、前記流体経路中の流体移動の全般的な方向に概ね直角である、請求項1に記載のマイクロ流体装置。

6. 対向させ、間隔をあけた、ガラスシートを有し、前記シートの各々の向かい合った対向面は親水性部分と疎水性部分とを有し、この部分が、疎水性部分によって制限された、電気泳動親水性流体経路を形成する親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、キャピラリー電気泳動装置。

7. 少なくとも1つの流体キャピラリーを有する自動化された

キャピラリー電気泳動装置において、前記キャピラリーは、対向させ、間隔をあけた、水和酸化物材料シートの形状であり、前記シートの各々の向かい合った対向面は親水性部分と疎水性部分とを有し、この部分が、疎水性部分によって制限された、電気泳動親水性流体経路を形成する、親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、キャピラリー電気泳動装置。

8. 2枚のシリカ質シートを形成することにより平らなシリカ質材料上に水溶液を閉じ込める方法であって、各々の前記シリカ質シートは対向面を有し、前

記対向面は親水性部分および疎水性部分を含み、前記シリカ質シートの各々の対向面に対向させ、親水性流体経路を形成するために適合させた疎水性部分によって制限される親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、方法。

9. 対向させ、間隔をあけた、水和酸化物材料シートを有し、前記シートの各々の向かい合った対向面は親水性部分と疎水性部分とを有し、この部分が、疎水性部分によって制限された、電気泳動親水性流体経路を形成する、親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成するキャピラリー電気泳動装置。

10. 前記流体経路が、断面において概ね正方形または長方形である、請求項9に記載のキャピラリー電気泳動装置。

11. 前記間隔をあけたシート間に流体経路と連通して電極およびその他のプローブを形成する、請求項9に記載のキャピラリー電気泳動装置。

12. 前記電極およびその他のプローブが、前記流体経路中の流体移動の全般的な方向に概ね直角である、請求項11に記載のキャピラリー電気泳動装置。

13. シリカ質材料と有機モノハロシランとの反応によって前記疎水性部分を形成する、請求項9に記載のキャピラリー電気泳動装置。

14. 前記シリカ質材料がガラスである、請求項9に記載の装置。

15. 前記シートに接着されたスペーサーによって間隔をあけた状態で前記シートを維持する、請求項9に記載の装置。

16. 前記シート間の間隔が約25～約200ミクロンである、請求項9に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

新規キャピラリー

発明の背景

臨床化学における電気泳動の価値は、体液中のタンパク質の分析において相当に長い間認識されてきた。ゲル電気泳動は、臨床化学実験室で用いられた、より古い方法である。ゲル電気泳動の場合、サンプルを可撓性のゲルシート板上に支持されたゼラチン層の一端付近に塗布する。ゲルを電気泳動し、染色し、得られたパターンの濃度を測定して、タンパク質および核酸等のサンプルを明らかにする。ゲル電気泳動はサンプル分析の実施のために必要とされる備品および設備の面から比較的安価であるが、その技術は技量を有する技術者を必要とし、また時間を要するため、實際上試験当たりのコストが高くなり、その技術を用いて実施できる試験数が限定される。

臨床実験室における電気泳動を改善する努力がなされてきた。例えば、ダームズ(Dahms)による米国特許第4,124,470号は、個々の大口径チューブ中の多くのサンプルをターンテーブル上で連続的に処理できるゾーン電気泳動装置を記載している。

キャピラリー電気泳動は、さらに最近開発されたものである。キャピラリー電気泳動において、約5～約200ミクロンの範囲の内口径、および多くの場合約20cmの長さを有する微細チューブ又はキャピラリーは、導電流体または緩衝液で満たされる。約2,000～約30,000Vの範囲の直流電圧は、緩衝液容器中に配置された電極によってキャピラリーの両端に印加され、典型的には約

5 μ A～約1mAの範囲の僅かな電流をキャピラリーを通して流す。

キャピラリーの両端に印加された適当な極性によって、サンプルはキャピラリーのサンプル導入端から他端に向けて泳動し始める。この泳動が発生するにつれて、主として分子におけるわずかに異なる電荷のために、サンプル中の異なった分子は異なった速度で移動する。これらの異なった泳動速度は、わずかに異なる電荷を有する分子を互いに分離させ、ある分子はより速く移動すると共に、より遅く移動する分子に対して相対的に前進する。サンプルがキャピラリーの他端に

近づくとつれて、サンプルの微小体積は、分子の相対的な泳動速度によって様々な分子の帯に分離されることになる。異なる分子のこれらの帯または群は、例えば、光線がキャピラリーの孔を通過することによりキャピラリーの他端付近で検出される。異なる分子が起こす吸収等の光線に対する変化は、分離された分子が光線を通過すると共に検出され、サンプル中の異なる分子あるいは分子の種類または部類およびこうした分子の相対的濃度が決定される。

各キャピラリー電気泳動システムの主要部はキャピラリーである。ホウケイ酸ガラスまたはテフロン製のキャピラリーがあるが、石英ガラスは圧倒的に最も頻繁に用いられる材料である。これは、UV光に対する優れた透過性、高い熱伝導度および数 μm 直径のキャピラリーを製造する実現可能性等の石英ガラスの固有の特性によるものである。剥き出しの石英ガラス製キャピラリーは非常に脆いので、それらをポリイミドポリマーで外部被覆して、柔軟性を改善すると共に取扱い易くする。しかし、少量のポリイミド被膜を除去して、検出のための光路を与えなければならない。

小口径チューブを用いるキャピラリー電気泳動分析器は当該技術分野において知られている。例えば、欧州特許出願第89302489.3号、公開番号0,339,779A2において、電極と共にキャピラリーの両端はバイアルのキャップを貫通する皮下注入によってバイアルに挿入される。単一の検出器は電気泳動を行ったサンプルについて検出を可能にする。

自動化されたもう一つのキャピラリー電気泳動装置は、グズマン (Guzman) による米国特許第5,045,172号に記載されている。単一キャピラリーあるいは並行してまたは束ねて操作される複数のキャピラリーである、グズマン (Guzman) において記載されているキャピラリーは、2つの反対の位置

リーJ, Anal. Chem. 62 (1990) 2149~2152、によって開示されている。これらのシステムの利点は、大きな、高さ対幅比および大きな、表面对体積比に起因する効率的な熱散逸および光学的オンカラム検出モードに対する高い検出感度である。著者によると、これらの平らな分離チャンネルは、二次元分離を実現する能力を有する。1つの力は、分離チャンネルを横切って加えられ、サンプルゾーンは多チャンネル配列検出器の使用によって検出される。長方形キャピラリーの重大

な欠点は、例えば、 $20 \times 20 \mu\text{m}^2$ キャピラリーにおける $20 \mu\text{m}$ という、最も細い幅に等しい薄い壁である。これらのキャピラリーの破損を避けるために特別の注意を払わなければならない。先行技術の環状キャピラリー同様に長方形も、流体経路の両端間の必要な1つ以上の点のいずれにおいても複数の電極または検出器を設置可能としない。

本発明は、タンパク質、核酸およびその他の化学化合物の分離および分析のためのキャピラリー電気泳動分析器およびその他の流体装置において有用な新規なマイクロ流体装置を提供する。

発明の要約

本発明は以下を包含する。

(1) 対向させ、間隔をあけた、シリカ質材料等の水和酸化物材料シートを有し、前記シートの各々の向かい合った対向面は親水性部分と疎水性部分とを有し、この部分が、疎水性部分によって制限された、少なくとも1つのマイクロ流体親水性流体経路を形成する親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、マイクロ流体装置。

(2) 対向させ、間隔をあけた、シリカ質材料シートを有し、前記シートの各々の向かい合った対向面は親水性部分と疎水性部分とを有し、この部分が、疎水性部分によって制限された、少なくとも1つの電気泳動親水性流体経路を形成する親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、キャピラリー電気泳動装置。

(3) 少なくとも1つの流体キャピラリーを有する自動化されたキャピラリー電

気泳動装置において、前記キャピラリーは、対向させ、間隔をあけた、シリカ質材料シートの形状の中にあり、前記シ

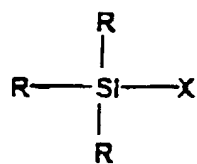
ートの各々の向かい合った対向面は親水性部分と疎水性部分とを有し、この部分が、疎水性部分によって制限された、少なくとも1つの電気泳動親水性流体経路を形成する親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、キャピラリー電気泳動装置。

(4) 2枚のシリカ質シートを形成することにより平らなガラス(シリカ質材料、すなわち、石英ガラス、ソーダガラスまたは鉛ガラス)上に水溶液を閉じ込める方法であって、各々の前記シリカ質シートは対向面を有し、前記対向面は親水性部分および疎水性部分を含み、前記シリカ質シートの各々の対向面に対向させ、少なくとも1つの親水性流体経路を形成するために適合させた疎水性部分によって制限された、親水性流体キャピラリーを前記対向面間に形成する、方法。

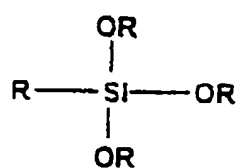
好ましい実施の形態の説明

ガラス等のシリカ質材料の表面は、ガラスの四価ケイ素原子に結合している多数のヒドロキシル基の存在のために自然に親水性である。本発明によると、これらのヒドロキシル基は、適切な無水有機溶媒中でアルキルクロロシランまたはアルキルアルコキシシランとの脱水反応を受けて、処理された部分を疎水性にすることができる。ガラスのシラノール部分は、トリアルキルクロロシランまたはアルキルトリアルコキシシラン化合物等の有機モノハロシランとSi-O-Si結合を介して共有結合を形成する。このように、ガラス基板の表面特性は、アルキルシラン基によって変化する。市販されている種々のシラン誘導体は本発明の実施に適する。有機モノハロシランは、一般式(a)およびアルキルトリアルコキシシラ

ン(b)を有する。



(a)



(b)

式中、R基は、メチル、ドデシルおよびオクタデシル等のアルキルまたはアルコキシであり、Xは、ハロゲン、好ましくは塩素である。一般的には、シランにおけるアルキルまたはアルコキシ基は、1～約30の炭素原子を含む。例えば、オクタデシルジメチルクロロシランは、本発明によるシリカ質表面上の疎水性部分を生成させるために有用である。シラン化剤は、トルエンまたはその他の溶媒に溶解することができる。その溶液は、ローラーまたはプリンティングヘッドによって、疎水性にするべきシリカ質部分に塗布することができ、加熱して溶媒を留去させることができる。一切の過剰なシラン化剤は、新しい有機溶媒で洗浄することにより除去することができる。

所定のパターンでこうした「疎水性」(撥水性)領域を有するガラス表面は、耐シラン性マスクの使用によって得ることができる。マスクで覆われた部分はシランから遮蔽される。シランにさらされた部分のみが疎水性にされる。これは、単一基板上に異方性表面を形成させる。換言すれば、単一ガラス基板は、所定のパターンで疎水性領域と親水性領域とを含む。その後、水溶液をこうした異方性表

面の上に塗布する時、水溶液は所定のパターンで表面を「湿らす」(表面に接着する)。特定のパターンにおいて、こうした疎水性表面は、親水性チャンネルを定める狭い間隙を除き、ガラス表面全体にわたって形成されることができる。鏡像親水性領域および鏡像疎水性領域を備えて作製された、かかる2つの異方性基板が、それらの間の薄い端部スペーサーまたははさみ木(シム)によって重ね合わせた位置に配置され、対向させ、上部基板と底部基板の親水性チャンネルを有する時、親水性流体経路を有するマイクロ流体装置は形成される。

上部シリカ質基板と底部シリカ質基板との間の間隔は、必要なあらゆる組成の適切なスペーサーまたはシムの使用によって維持することができ、2つの基板の

両端は、物理的安定性を維持するためにふさぐことができる。

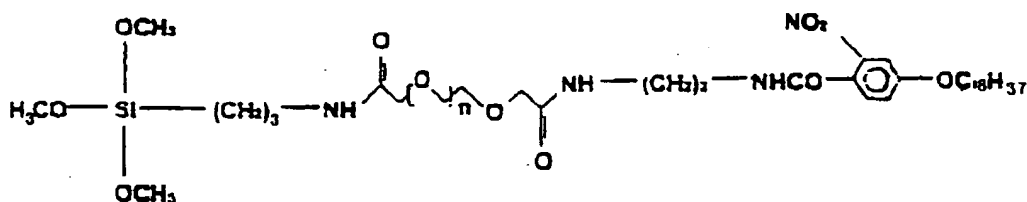
例えば、対向基板間のスペーサーは、基板の側面両端において公知の厚さのマイラー (Mylar) (デュボン (duPont) のポリエステルシート) シムであってもよい。長時間持続させるために、好ましくは、エポキシ樹脂接着剤をシムに塗布して、基板を共に固定することができる。シムの組成は決して重要ではない。一般に、シムを所定位置に保持するために、シリカ質材料に接着することが可能なあらゆる接着剤を用いることができる。2つの対向面上に親水性ガラス表面の「チャンネル」が得られ、残りの上部および底部ガラスは疎水性表面から構成される。重ねられた平らな2枚のガラスシート間の間隙または間隔は、好ましくは約25～約200ミクロン、更に好ましくは約50～約100ミクロンである。流体経路チャンネルは、長い長方形チューブの形状であり、2つの表面が親

水性ガラスで、かつ他の2つの側面は空気であるキャピラリーである。キャピラリー電気泳動に用いられる水性トリス緩衝液を長方形キャピラリーの一端に接触させる時、緩衝液は移動して、キャピラリーの全長を満たす。緩衝液は、2つのガラス基板および2つの空気壁によって制限された長い長方形チューブを形成することが観察される。水溶液は疎水性部分を湿らさない。

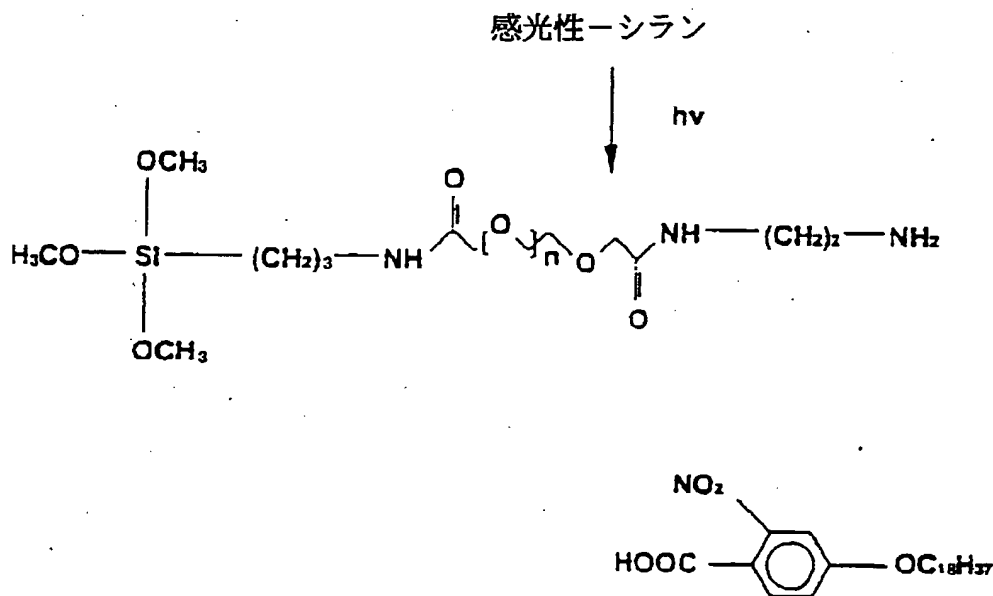
シリカまたはガラスを含む水和酸化物表面上に疎水性表面をパターン化する1つの別法には、ディップコーティングまたはスピンコーティングによって化学薬剤を塗布することが含まれる。この場合、用いられる化学薬剤は、表面全体を疎水性にする。塗布された基板は、必要ならば、その後焼き付けることができる。フォトマスクまたはその他のあらゆるフォトレジスト技術による特定の必要な部分またはパターンの紫外光曝露は、紫外線にさらされた部分を「親水性」にする。

適する感光性化学薬剤は、3-アミノ-プロピル-トリメトキシシランに基づく。好ましい感光性化学薬剤は、ポリエチレンオキシドハーフ酸のNHS-エステルを3-アミノ-プロピル-トリメトキシシランと反応させることにより得る。その後、その他のカルボン酸基は(エチレンジアミンで処理することにより

第一アミノ末端に転化後) オクタデシルオキシ-*o*-ニトロ安息香酸と反応させて、以下のフォトシラン化合物を得る。



この化合物は、シリカ質表面に接触する時に表面を疎水性にする。この化合物は、以下の通り分解して、360nm紫外光にさらされるとシリカ質基板上に親水性部分を形成させる。



o-ニトロ安息香酸は、公知の機構を介して分解する。表面から過剰の材料を適切な「有機溶媒」で洗浄することにより、「異方性(水平に)」表面を得る。

こうして、シリカ質表面をフォトシラン化合物で被覆する時、表面全体は疎水性になる。その後、紫外線を透過しない材料製のマスクを添加して、疎水性を残す必要のある部分のみを覆う。被覆されたシリカ質表面は紫外線にさらされ、フォトシランは分解して、さらされた部分に親水性表面が形成される。完全な電気泳動セルまたはその他のマイクロ流体セルは、こうして処理された2つのシリカ質

基板から構成することができる。

親水性部分の形成に加えて、電極または複数の電極を一方または両方のガラス基板上に置くことも意図されている。電極は、スパッタリングまたは公知の技術を含んで形成された光によって置くことができる。電極は、キャピラリー長さ（又は疎水性－親水性チャンネル長さ）に概ね直角であるように配置することができる。電場をこれらの電極に加えることができ、これらの電極はキャピラリー外から操作される電場を設ける。「マイクロ電場」は、異なる振幅、継続時間、およびタイミングシーケンスに対してプログラムすることができる。また、こうした電場の極性は、電気泳動手順の過程に異なる振幅、継続時間、反復またはシーケンスに対して逆にすることができる。多くの有益な結果は、より優れた分離、より短い分離時間およびより低い動作電圧に関してこうした装置を用いて得られる。

キャピラリーチューブ内に「オンライン」化学センサーを設けること、および同じ装置中に多様な異なった化学センサーを設けることも意図されている。多くの有益な結果は、より高い検出感度および選択性、またはキャピラリー電気泳動中に別の方法では不可能な検出またはその他のあらゆるマイクロ流体装置に関してこうした「インライン」化学センサーを用いて得ることができる。

必要なかぎり多くの電極およびセンサーを流体経路に沿って設けることができる。

本発明は、「平坦なキャピラリー」を提供することによって、キャピラリー電気泳動およびその他のマイクロ流体工学のために用いられる光学装置を単純化する。チャンネルまたは流体経路の幅は、本明細書中で述べられた一切の手順を用いてあらゆる幅または形状に変更することが可能である。

図面

図面を参照する。

図1は、最上部透明層を通して見る本発明の実施の形態の上面図である。

図2は、図1の2-2線に沿って見た図1の装置の断面図である。

図面において、下部シリカ質ガラス層は10であり、上部シリカ質ガラス層は

12である。疎水性部分は、数字14によって表され、接着性セパレーターまたはスペーサーは16である。電気泳動チャンネルを形成する親水性部分は18である。

電極は20であり、センサーまたは他の検出器は22である。

電気泳動チャンネルまたは経路は、図に示した通り、直線、曲線、まがりくねっている等であってもよい。一般に、チャンネルを形成する疎水性部分の幅は、約5〜約200ミクロン幅である。

例 I

オクタデシルジメチルクロロシランのトルエン溶液を染み込ませたキューチップ (Q-tip) による線で顕微鏡用スライドガラス

スに印をつけた。ガラスを空気乾燥した。ガラススライドの処理された表面に水を塗布した。オクタデシルジメチルクロロシランを塗布した部分は水で湿らなかった。スライドからの目に見える過剰材料をキムワイプ (Kim-wipe) でこすり落とし、再び水を加えた。水によって以前に印をつけた部分がどこであるかを再現し、疎水性部分の目に見えないが確かな存在を示して、シラン化合物のクロロ部分がガラス表面に結合したことを示した。

50ミクロン離して、一対の平行疎水性線によって、前もって「線を引いた」かまたは印をつけたかか 2 枚の顕微鏡用ガラスを作製した。両方のガラスシートの疎水性線を一直線に並べ、シートをその側端においてエポキシ接着剤シムによって分離するように 2 つのガラスシートを合わせる時、親水性「チャンネル」は、向き合ったガラスシート (上部および底部) の 2 本の疎水性線間および上部および底部ガラスシートの各々の上の 2 つの平行疎水性線間に形成される。水溶液をガラスシート間に導入する時、液体は親水性チャンネル中に長方形チューブの形状で長い線を形成する。水溶液は疎水性線によって形成される境界内にとどまり、上部および底部ガラス表面との密な接触を維持する。高電圧を親水性チャンネルの 2 つの端間に印加することができ、それは液移動を引き起こす。

例 I I

ガラス製の顕微鏡用スライドガラスの水広がり性を試験した。水は上部から底

部に膜状に均一に広がった。非粘着性スコッチテープをガラスに取り付け、除去した。水広がり性試験を繰り返した。水は再び膜状に均一に広がった。このことは、スコッチテープ中の何

物もガラスの表面上の親水性基を変えないことを成立させるものであった。スコッチテープを約5 mm幅で切断し、親水特性を維持することが必要な部分のガラスの全長をテープで覆った。テープの上部に圧力を加えることにより、接着が均一になった。第2のガラススライドを第1のガラスと同じように作製した。トルエン中に溶解したオクタデシルジメチルクロロシラン(150 mlトルエン中の約3 g)の溶液で、スプレーボトルを満たした。上述の2つのガラス試験片にスプレーボトルの内容物を噴霧した。噴霧された表面は曇って見え、多量の材料が付着したことを示した。水で洗浄後、テープを除去した。テープの下のガラス表面は透明のままであった。2×25ミクロンのマイラー(2枚、重ねられている)の1/4インチ幅、4インチ長さの片であるスペーサーを作製し、底部ガラスの長い面の両側端の各々に注意深く置いた。各面には2つのシムを置き、約50ミクロンの総厚さを有する層を得た。上部ガラスを底部ガラスの上に注意深く置き、上部ガラスおよび底部ガラスの透明な親水性チャンネルを整列させた。クランプをアセンブリの四隅に取り付けた。こうして、約5 mm×75 mm×50ミクロンの親水性チャンバを得た。染料の水溶液をチャンネルの一端に塗布した。染色された溶液は毛細管現象によってチャンネルを通して速やかに移動した。疎水性シラン処理された部分の両端によって印をつけられたチャンネル限定は明らかに目で識別できた。セル(アセンブリ)を分解し、水で洗浄した。空気で乾燥後、セルを組立て直した。染料溶液は、先の通り再び親水性チャンネルを確実に満たした。約2 mmのチャンネル幅を有するセルを同様に組み立て、目立った困難を全く伴わずに、染料溶液でチャンネルを満たした。

セルを分解し、洗浄し、空気を吹き付けて乾燥した。ガラスを組み立て直した。約1インチ四方の金属板を電線に取り付け、それをゴムブロックの上に置いた。約0.75インチ四方のWhatman 濾紙を金属板の上に置いた。濾紙に数

滴のホウ酸塩緩衝液（100 mM、pH 10.6）を加え、セルアセンブリを湿った濾紙の上に置いた。セルの底側は、短い方の顕微鏡用スライドガラス片を有し、上部片は、アセンブリが湿った濾紙-金属-ゴムブロック上に載るように底部片を超えて突き出た。緩衝液は、親水性チャンネルをチャンネルの他方の端まで全体にわたり自然に満たした。セルアセンブリの他方側は、上部の短い方の片を超えて突き出る底部片を有していた。濾紙を底部片の上に置き、他の金属電極片を湿った濾紙の上に置いた。2つの金属電極を電源に接続した。底部ガラスがより長く、且つ上に向いているアセンブリの側のチャンネル入口に、数 μ lの水溶性染料液を置いた。直ちに、出力を約485 Vまで出し、監視電流は約200 μ Aから1 mAに徐々に増加させた（約15分運転後）。染料は、予測された通り対向電極に向かって泳動した。

本発明を完全に定義してきたが、本発明は以下の請求の範囲の法定範囲によってのみ限定されることを意図している。

【図1】

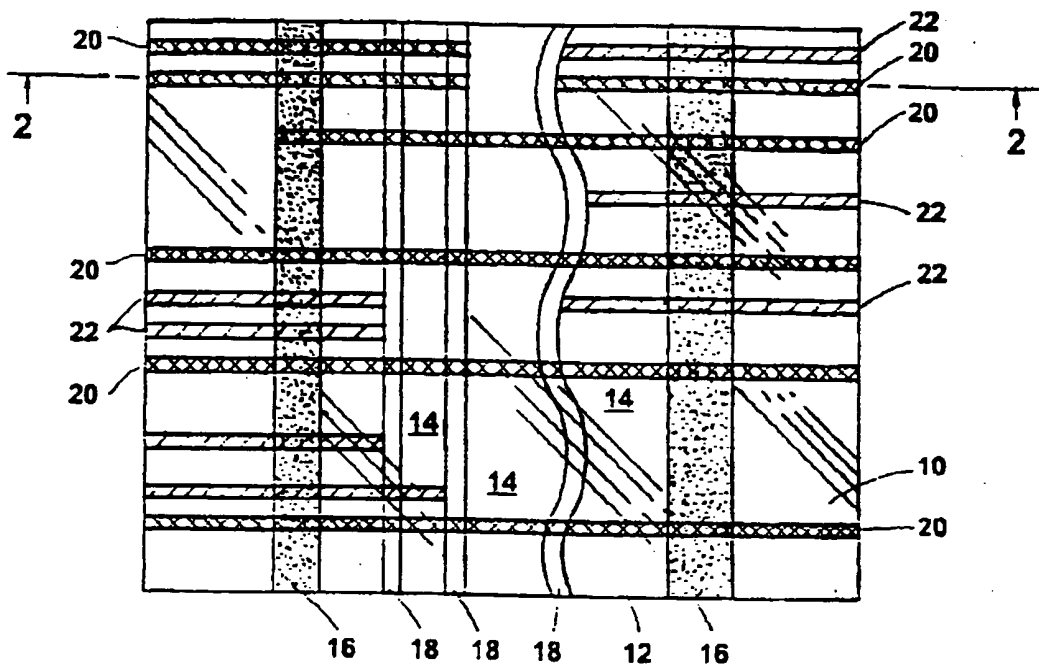


FIG. 1

【図2】

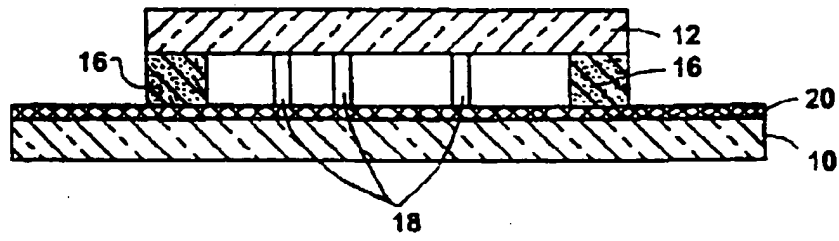


FIG.2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 98/04573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N27/447 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 G01N B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | US 4 911 782 A (J. F. BROWN) 27 March 1990 see claim 1 | 1,2,6-9 |
| A | EP 0 317 987 A (LMB MEDIZIN TECHNIK GMBH) 31 May 1989 see claim 1 | 1 |
| A | WO 91 16966 A (PHARMACIA BIOSENSOR AB) 14 November 1991 see claim 1 | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" other document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 June 1998

Date of mailing of the international search report

18/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Duchatelli r, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 98/04573

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 4911782 A | 27-03-1990 | US 5503803 A | 02-04-1996 |
| | | US 5200152 A | 06-04-1993 |
| EP 317987 A | 31-05-1989 | DE 8715505 U | 18-02-1988 |
| WO 9116966 A | 14-11-1991 | SE 470347 B | 31-01-1994 |
| | | AT 130528 T | 15-12-1995 |
| | | DE 69114838 D | 04-01-1996 |
| | | DE 69114838 T | 05-06-1996 |
| | | EP 0527905 A | 24-02-1993 |
| | | SE 9001699 A | 11-11-1991 |
| | | US 5376252 A | 27-12-1994 |